Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Göttingen.
Direktor: Professor Dr. Straub.

STANFORD UNIVERSITY
JAN
16
1939
LIBRARY

Über die Bedingungen einer Ausschüttung des kontrainsulären Hypophysenvorderlappenhormons.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt am 27. 1. 1937

von

Rudolf Werner
aus Kassel.

Göttingen 1937.

Druck: Göttinger Handelsdruckerei.

Berichterstatter: Professor Dr. Lucke.
Mitberichterstatter: Professor Dr. Straub.
Dekan: Professor Dr. med. B. Mueller.

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Februar 1937.

Meinem Freund Henner Haust
gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154024_0175

Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, daß im Vorderlappen der Hypophyse ein spezifisch auf den Kohlehydratstoffwechsel wirkendes Hormon gebildet wird.

Weil es, auf dem Umwege über eine Adrenalinausschüttung, eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels hervorruft und somit dem Insulin entgegenwirkt, wird es als „kontrainsuläres" Hormon des Hypophysenvorderlappens bezeichnet (1).

Über den Wirkungsmechanismus des Hormons weiß man, daß es durch den Hypophysenstiel geradeswegs in den Liquor cerebrospinalis ausgeschieden wird und unmittelbar auf das Zuckerzentrum in der Medulla oblongata einen hormonalen Reiz ausübt. Auf dem Wege über das sympathische Nervensystem wird der Reiz zur Nebenniere weitergeleitet und auf diese Weise die Ausschüttung des Adrenalins in die Blutbahn bestimmt. Die adrenal bedingte Blutzuckersteigerung kommt also unter diesen Umständen durch den übergeordneten Einfluß des Hypophysenvorderlappens zustande.

Im Rahmen der experimentellen Untersuchungen, in denen der Nachweis des geschilderten Wirkungsmechanismus für das kontrainsuläre Vorderlappenhormon gelang, konnte gezeigt werden, daß nach intramuskulärer Injektion wirksamer Vorderlappenextrakte das kontrainsuläre Hormon in den Liquor gelangt und dort biologisch nachweisbar wird. Normaler Hundeliquor bewirkt beim Kaninchen dagegen keine Blutzuckersteigerung (2). Andererseits konnte im Liquor eines Patienten mit Akromegalie der Nachweis des kontrainsulären Hormons geführt werden (1). So aufschlußreich die Erkenntnisse über das kontrainsuläre Vorderlappenhormon für die Beurteilung und Bewertung der im Rahmen hypophysärer Krankheitsbilder zur Beobachtung kommenden Störungen im Kohlehydrathaushalt gewesen sind, so sagen unsere bisherigen Kenntnisse uns relativ wenig über die Bedeutung des kontrainsulären Vorderlappenhormons in der Regulation des normalen Kohlehydratstoffwechsels. Es mußte also der Versuch gemacht werden, dieser Frage auf experimentellem Wege nachzugehen.

Zu suchen ist das Hormon nach unseren obigen Darlegungen im Liquor cerebrospinalis. Normaler Liquor enthält, wie betont, das Hormon nicht in nachweisbarer Menge. Er bewirkt, intravenös injiziert, beim Kaninchen keine Blutzuckersteigerung. Somit galt

es, festzustellen, ob das Hormon im Liquor des stoffwechselgesunden Organismus unter gewissen Bedingungen in solcher Menge erscheint, daß es biologisch nachweisbar wird. Ausgehend von der Überlegung, daß das kontrainsuläre Hormon als Gegenspieler des Insulins fungiert, erschien es aussichtsvoll, das kontrainsuläre Hormon während einer künstlichen Insulinhypoglykämie im Liquor zu fassen. Tatsächlich gelingt auch unter diesen Umständen sein biologischer Nachweis.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Als Versuchstiere wurden Hunde und Kaninchen benutzt. Der Hauptversuch wurde am Hunde vorgenommen, zum biologischen Nachweis des Hormons wurden Kaninchen gewählt.

Da über die chemische Konstitution des Stoffes noch nichts bekannt ist, konnte nur der indirekte Nachweis seiner biologischen Wirkung möglich sein. Der Liquor der mit Insulin, in späteren Versuchen auch noch in anderer Weise vorbehandelten Hunde, wurde durch Suboccipitalpunktion gewonnen und körperwarm einem Kaninchen in die Ohrvene injiziert. Sowohl beim Hunde als auch beim Kaninchen wurde der Blutzucker laufend bis zur Suboccipitalpunktion bezw. 4 Stunden lang verfolgt.

Die Bestimmung des Blutzuckers erfolgte nach der Methode von Hagedorn-Jensen.

Zu berücksichtigen war noch die häufig außerordentliche Labilität des Blutzuckerspiegels beim Kaninchen. Eine Reihe von Tieren antworten oft bereits bei kleineren äußeren Reizen (Angst) mit einer deutlichen Zuckervermehrung im Blut. Es wurden sehr zahlreiche Vorversuche angestellt, aus denen ein halbes Dutzend Tiere hervorgingen, welche brauchbar waren. Sie reagierten gar nicht oder so minimal, daß sie als ganz vorzügliche Objekte gelten mußten. Dagegen wurden alle die Tiere ausgeschieden, die im nüchternen Zustande im Verlaufe von 6 Stunden eine Blutzuckerschwankung von mehr als 10 mg % hatten, sowie die, welche nicht an verschiedenen Tagen eine ausreichende Konstanz ihres Nüchternblutzuckers aufwiesen.

Bei den späteren Versuchen zum Nachweis des Hormons wurde als positive Reaktion ein Ansteigen über 10 mg % gewertet. Wie wir sehen werden, sind die Steigerungen in der Regel wesentliche größere, so daß man umgekehrt Schwankungen, die das Ausmaß von 10 mg % nicht überschreiten, in der Richtung werten darf, daß ein meßbarer Hormongehalt des Liquors nicht vorhanden ist.

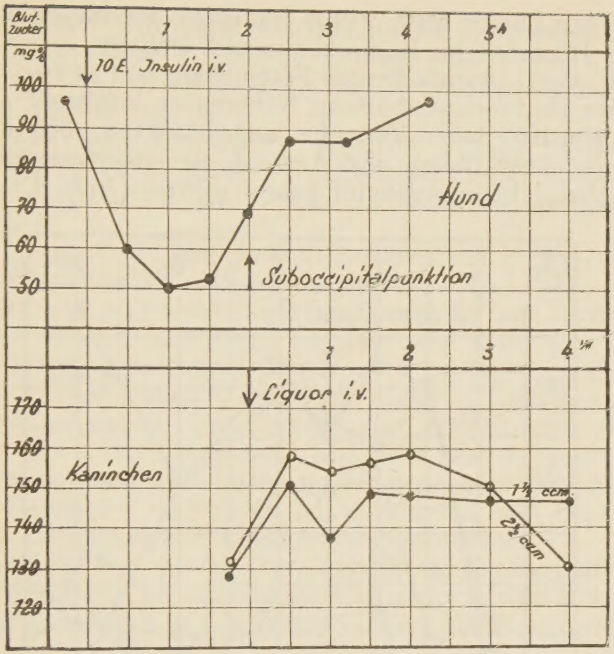

Abb. 1. Blutzuckerreaktion beim Kaninchen nach Liquorinjektion eines mit Insulin vorbehandelten Hundes.

Abbildung 1 zeigt die Verhältnisse bei einem Hund, welchem 10 Einheiten Insulin intravenös injiziert waren. Zu der Zeit der Suboccipitalpunktion, die 2 Stunden nach der Insulingabe erfolgte, hatte die Blutzuckerkurve ihren Tiefpunkt bereits überschritten. Zwei Kaninchen erhielten $1\,^1/_2$ bezw. $2\,^1/_2$ ccm Liquor dieses Hundes intravenös. Wir sehen, daß in beiden Fällen eine Blutzuckersteigerung einsetzt, die bei $1\,^1/_2$ ccm 22, bei $2\,^1/_2$ cm 28 mg % beträgt. Diese Blutzuckersteigerung muß darauf bezogen werden, daß im Liquor des Hundes wirksame Mengen des kontrainsulären Vorderlappenhormons aufgetreten und nachweisbar geworden sind. Oder anders ausgedrückt: während im Liquor eines nüchternen, stoffwechselgesunden und nicht vorbehandelten Tieres nachweisbare Mengen des kontrainsulären Vorderlappenhormons nicht vorhanden sind, findet während einer künstlichen Insulinhypogylkämie eine Ausschüttung des Hor-

mons in den Liquor statt, wobei nunmehr der biologische Nachweis des Hormons im Kaninchenversuch gelingt.

Nach dieser grundlegenden Feststellung war es von Interesse, über diese Hormonausschüttung Näheres zu erfahren.

Es wurden daher Versuche angeschlossen, die über den Beginn und über Dauer und Ausmaß der Hormonausschüttung nach Insulininjektion Auskunft geben sollten. (Abb. 2.)

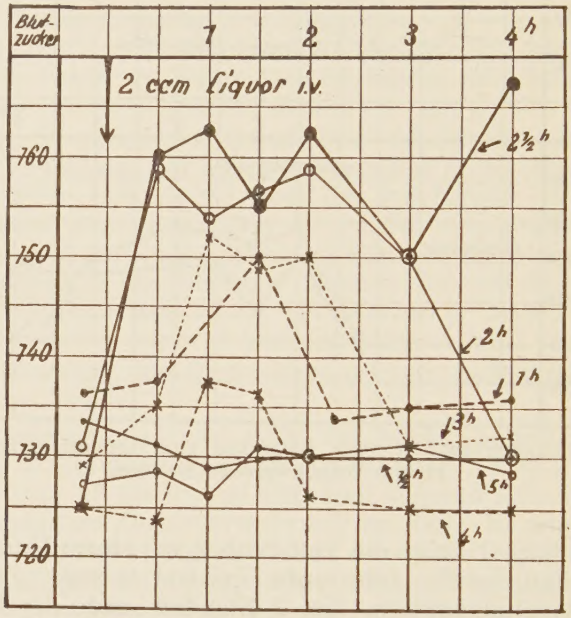

Abb. 2. Blutzuckerreaktion beim Kaninchen nach Liquorinjektion. Liquorentnahme beim Hund in verschiedenen Abständen von der Insulininjektion.

Zu diesem Zweck wurde an neuen Tieren eine Punktion jeweils $^1/_2$, 1, 2, $2^1/_2$, 3, 4 und 5 Stunden nach Insulininjektion vorgenommen und der Liquor auf Kaninchen übertragen und dann am Kaninchen auf das Vorhandensein des Hormons geprüft. Es zeigte sich, daß $^1/_2$ sowie 5 Stunden nach der Injektion von Insulin im entnommenen Liquor kein Hormon nachzuweisen war: das Kaninchen regierte auf die Einspritzung nicht. Die zu den übrigen Zeiten, also 1, 2, $2^1/_2$, 3 und 4 Stunden nach der Insulininjektion entnommenen Liquorportionen führten

prompt zu einer Erhöhung des Blutzuckers bei Kaninchen. Der absolute Wert dieser Erhöhnug betrug nach 1 und 4 Stunden etwa 15 mg %, bei den 2½ und 3 Stunden entnommenen Portionen 33—43 mg %.

Es war also der zu verschiedenen Zeiten entnommene Liquor unterschiedlich in der Reaktionstärke, die durch die verschiedene Menge des im Liquor enthaltenen Hormons zu erklären ist.

Die Frage nach dem Ausschüttungsverlauf in den einzelnen Zeitabschnitten war also hierdurch geklärt. Man muß annehmen, daß ½ Stunde nach der Injektion der Reiz zur Ausschüttung noch nicht wirksam geworden ist, daß aber dann sehr bald die Ausschüttung beginnt, die 1 Stunde nach der Injektion eine nachweisbare Menge geliefert hat. Im weiteren Verlauf steigt die Hormonkonzentration im Liquor an, erreicht ihr Maximum innerhalb der 2. und 3. Stunde und fällt dann langsam ab, sodaß 4 Stunden nach der Injektion nur noch eine geringe Menge Hormon im Liquor vorhanden ist. 5 Stunden nach der Injektion ist in der Hirnflüssigkeit nichts mehr nachweisbar.

Bemerkenswert ist der Vergleich dieser Ergebnisse mit den zur Zeit der Punktion ermittelten Blutzuckerwerten des Hundes. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Tabelle.

Zeit der Liquorentnahme nach Injektion von 10 E. Insulin.	Blutzucker beim Hund mg %	Maximale Blutzuckersteigerung beim Kaninchen nach intravenöser Injektion von Hundeliquor.
½ Std.	79	0
1 „	50	14 mg %
2 „	69*	28 „
2½ „	55	43 „
3 „	55	23 „
4 „	86	12 „
5 „	101	3 „

* bereits ansteigende Blutzuckerkurve beim Hund. Wert ½ Stunde früher 52 mg %.

½ Stunde nach der Injektion war der Zuckerwert des Hundes mit etwa 80 mg % gegenüber der Norm schon deutlich herabgesetzt, aber das Hormon war noch nicht nachweisbar. 1 Stunde danach war die Blutzuckerkurve mit 50 mg % etwa am Tiefpunkt

angelangt, das Hormon war deutlich nachweisbar. Die kräftigste Hormonwirkung zeigte sich nach $2^1/_2$ Stunden bei einem Blutzucker des Hundes von 55 mg %. Nach 4 Stunden hat sich der Blutzucker des Versuchshundes mit 86 mg % dem Ausgangswert wieder weitgehend genähert, das Hormon läßt sich zu dieser Zeit noch in bescheidener Menge nachweisen.

Wir sehen also, daß es unter der Wirkung einer Insulininjektion zur Ausschüttung des kontrainsulären Vorderlappenhormons kommt, und zwar zeitlich und quantitativ an die Insulinwirkung gebunden.

Daraus ergibt sich die Frage: welches ist der Reiz, der diese Hormonausschüttung herbeiführt?

Bei der Anordnung der entsprechenden Versuche wurde von Überlegung ausgegangen, daß als auslösendes Moment in Frage kommen können:

entweder das Absinken des Zuckerspiegels im Blut oder der Stoff, der dieses Absinken bewirkt, also das künstlich zugeführte Insulin.

Wenn es gelingt, dem Versuchstier zwar Insulin zu injizieren, die blutzuckersenkende Wirkung des Insulins durch irgendwelche Maßnahmen aber gleichzeitig zu verhindern, so würde eine dann vorgenommene Prüfung des Liquors auf den Hormongehalt die Antwort auf diese Frage geben, welcher der beiden Faktoren als das auslösende Moment zu betrachten ist.

Bei derartigen Versuchen ist mit 3 Möglichkeiten zu rechnen:

1. Die gewählte Maßnahme zur Verhinderung eines Blutzuckerabfalls nach Insulin kann ungenügend ausfallen, die Insulinblutzuckerwirkung setzt sich doch in ausreichendem Maße durch.
2. Es gelingt, wesentliche Ausschläge des Blutzuckers sowohl nach unten als auch nach oben zu verhindern.
3. Die Insulinwirkung wird nicht nur ausgeglichen, sondern überkompensiert, so daß eine Blutzuckersteigerung erheblichen Grades zustande kommt. In diesem Falle muß für die Deutung der Verhältnisse in Betracht gezogen werden, daß es bei erheblichen Blutzuckersteigerungen und funktionstüchtigem Pankreas zu einer reaktiven Ausschüttung von endogenem Insulin kommt.

Bevor wir unsere eigenen Ergebnisse mitteilen, müssen die vorliegenden Untersuchungen erwähnt werden, die sich mit der Frage einer Adrenalinausschüttung nach Insulinverabreichung beschäftigen. Besonders eindrucksvolle Ergebnisse liegen in dieser

Hinsicht von Cannon und Mitarbeitern sowie Houssay, Lewis und Molinelli vor. Cannon und Mitarbeiter (3) benutzten zum biologischen Nachweis einer erfolgten Adrenalinausschüttung die Steigerung der Schlagfrequenz des nervös isolierten Herzens. Eine Insulinhypoglykämie wird mit einer Steigerung der Schlagfrequenz beantwortet, Glukosezufuhr bringt die Pulsfrequenz sofort wieder zum Sinken. Die Erhöhung der Schlagfolge des Herzens bei Insulinhypoglykämie bleibt aus, wenn eine Nebenniere entfernt und die andere entnervt ist. Die Verfasser vertreten auf Grund ihrer Ergebnisse die Auffassung, daß der sinkende Blutzucker den Reiz für das sympathische Nervensystem darstellt und auf diesem Wege eine Adrenalinausschüttung bewirkt. Zu prinzipiell gleichen Ergebnissen kommen Houssay und seine Mitarbeiter (4) auf Grund von Anastomoseversuchen am Hund, wobei sie als Test für eine Adrenalinausschüttung den Blutzuckeranstieg beim Anastomosetier wählten. Eine solche Blutzuckersteigerung nach Insulininjektion tritt beim Anastomosetier nur auf, wenn beim gespritzten Tier eine Blutzuckersenkung auf mindestens 50 mg % eintritt oder bei ausreichender Insulindosis nicht durch gleichzeitige Zuckerinjektion verhindert wird. Sie sehen den adäquaten Reiz für die Adrenalinausschüttung nicht in der Insulineinverleibung, sondern in der Hypoglykämie.

Unsere Versuche bewegen sich in der gleichen Richtung. Wir studierten die Frage der Ausschüttung des kontrainsulären Vorderlappenhormons beim mit Insulin behandelten Hund, bei dem gleichzeitig versucht war, durch Traubenzuckerinfusion oder Adrenalininjektion die Insulinblutzuckersenkung zu verhindern. Dabei zeigten sich die folgenden Verhältnisse:

Abbildung 3 stammt von einem Hund, welcher gleichzeitig mit einer intravenösen Injektion von 10 Einheiten Insulin 50 ccm einer 20%igen Traubenzuckerlösung intravenös erhielt.

Die Blutzuckerkurve des Tieres zeigt, daß die infundierte Zuckermenge nicht ausreichte, die Insulinhypoglykämie maßgebend zu beeinflussen. Die Kurve hat eine grundsätzlich sinkende Tendenz, wobei 2 1/2 Stunden lang Werte zwischen 50 und 55 mg % gehalten werden. Diesem Verhalten des Blutzuckers entspricht auch das Ergebnis der Auswertung des Hundeliquors auf kontrainsuläres Vorderlappenhormon beim Kaninchen. Der eindeutige Anstieg des Blutzuckers um über 25 mg % beweist, daß eine Hormonausschüttung aus der Hypophyse in den Liquor stattgefunden hat.

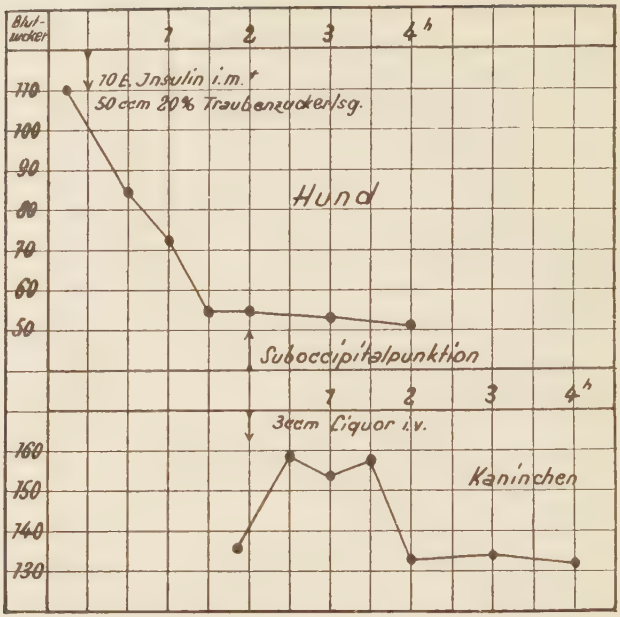

Abb. 3. Blutzuckerreaktion des Hundeliquors beim Kaninchen nach Insulin- und Traubenzuckerbehandlung des Hundes.

Die Zuckerzufuhr mußte daher, sollte eine stärkere Insulinhypoglykämie sicher vermieden werden, gesteigert werden. Abbildung 4 stellt ein solches Beispiel dar.

Der Hund erhielt, wie üblich, 10 Einheiten Insulin intramuskulär. Gleichzeitig wurden 100 ccm einer 20%igen Traubenzuckerlösung infundiert, $^1/_2$, 1 und $1^1/_2$ Stunden später wurden abermals je 50 ccm 20%iger Glukoselösung intravenös gespritzt. Unter diesen Umständen geht der Blutzucker des Hundes zunächst etwas in die Höhe, sinkt dann auf einen immerhin bescheidenen Tiefwert von 61 mg % nach $1^1/_2$ Stunden, um dann sofort wieder zu steigen. Nach 2 Stunden ist bereits ein niedrignormaler Wert von 74 mg % erreicht, nach 3 und 4 Stunden sind die Werte völlig normal. Der Verlauf der Blutzuckerkurve ist also derart, daß es bei relativ bescheidenen Schwankungen um den Normalwert bleibt, insbesondere eine deutlichere Senkung nur für kurze Zeit eintritt und auch zahlenmäßig wesentlich geringer ausfällt als bei einer reinen Insulinblutzuckerkurve. Unter diesen Um-

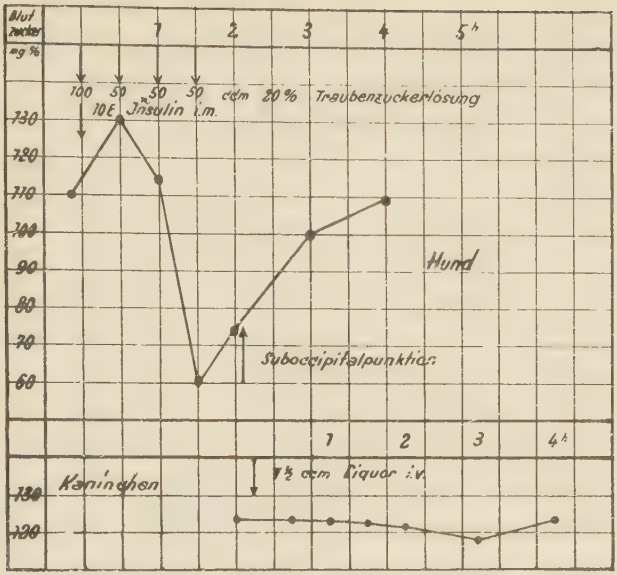

Abb. 4. Blutzuckerreaktion von Hundeliquor beim Kaninchen nach Vorbehandlung des Hundes mit Insulin und mehrfacher Traubenzuckerinfusion.

ständen sehen wir nun, daß eine Ausschüttung des Hormons nicht stattfindet, die Blutzuckerkurve des mit Hundeliquor gespritzten Kaninchens ändert sich nicht. Nach diesem Ergebnis interessiert es, zu erfahren, wie sich die Verhältnisse gestalten, wenn man die Zuckerzufuhr weiter steigert, damit die Insulinhypoglykämie völlig ausschaltet und überkompensiert. Abbildung 5 gibt einen solchen Versuch wieder. Der Hund erhielt neben 10 Einheiten Insulin im Laufe von 2 Stunden insgesamt 350 ccm 20%iger Traubenzuckerlösung als Infusionen. Auf diese Weise blieb eine Senkung des Blutzuckers überhaupt aus, vielmehr trat ein ganz erheblicher Anstieg auf 350 mg % ein. 2 Stunden nach Beginn des Versuches, zur Zeit der Liquorentnahme, betrug der Blutzucker immer noch 325 mg %. In sehr eindeutiger Weise zeigt die Liquorauswertung beim Kaninchen, daß unter solchen Versuchsbedingungen wiederum eine Ausschüttung des kontrainsulären Hormons in den Liquor cerebrospinalis erfolgt.

Bevor wir auf die Deutung der Ergebnisse eingehen, sollen noch kurz Versuche erwähnt werden, bei denen an Stelle des

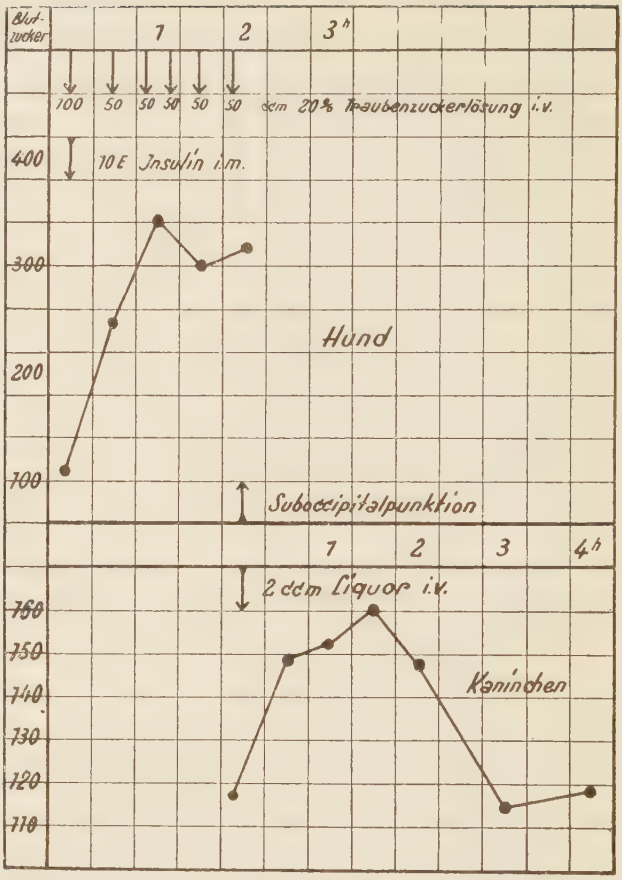

Abb. 5. Blutzuckerreaktion beim Kaninchen nach Injektion von Hundeliquor. Vorbehandlung des Hundes mit Insulin und sehr großen Traubenzuckerinfusionen.

Traubenzuckers Adrenalin zur Verwendung kam. Leider ist es uns nicht gelungen, eine Adrenalindosierung zu finden, die die Insulinhypoglykämie ausreichend ausglich und dabei nicht gleichzeitig zu einer merklichen Hyperglykämie führte. So können wir nur 2 Versuche mitteilen, die denen auf den Abbildungen 3 und 5 entsprechen. Auf Abbildung 6 sehen wir, daß Adrenalin in Dosen von 1 mal 2 und 4 mal $1\,^1/_2$ mg i. v. nicht ausreichte, um eine, wenn auch nur kurzdauernde, so doch beträchtliche Insulin-

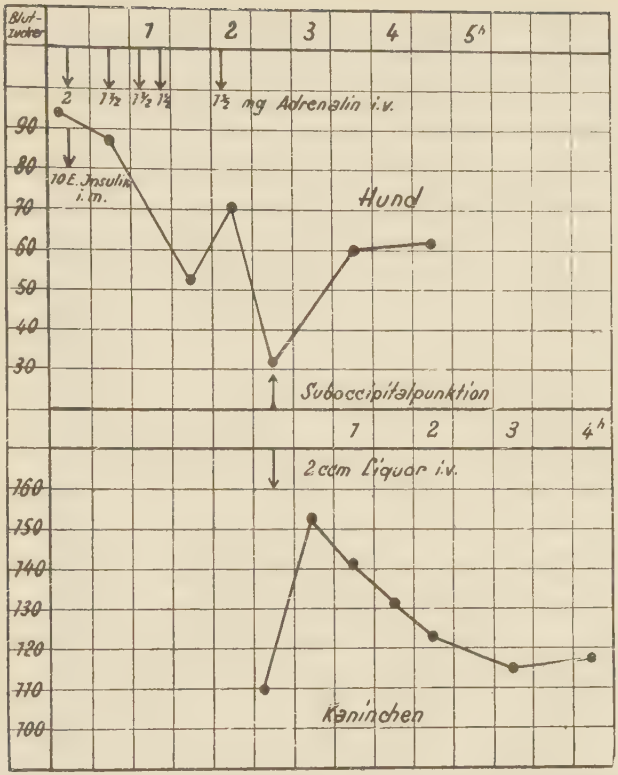

Abb 6. Blutzuckerreaktion beim Kaninchen nach Injektion von Hundeliquor Vorbehandlung des Hundes mit Insulin und kleinen Adrenalindosen.

hypoglykämie auf 30 mg % zu verhindern. Dementsprechend kam es auch zu einer Ausschüttung des kontrainsulären Hormons. Das Gegenstück gibt Abbildung 7. Hier war die Insulindosis auf 8 Einheiten vermindert, während der Hund beträchtlich höhere Adrenalindosen von insgesamt 21½ mg intravenös erhielt. Der Erfolg war eine sehr starke Blutzuckersteigerung bis auf 300 mg % nach ½ Stunde, zur Zeit der Suboccipitalpunktion nach 2 Stunden betrug der Blutzucker immer noch über 150 mg %. Auch in diesem Falle enthält der Liquor das kontrainsuläre Hormon. Versuchen wir, diese Versuche zu deuten, so kommen wir zu folgender Vorstellung: gibt man neben Insulin gleich-

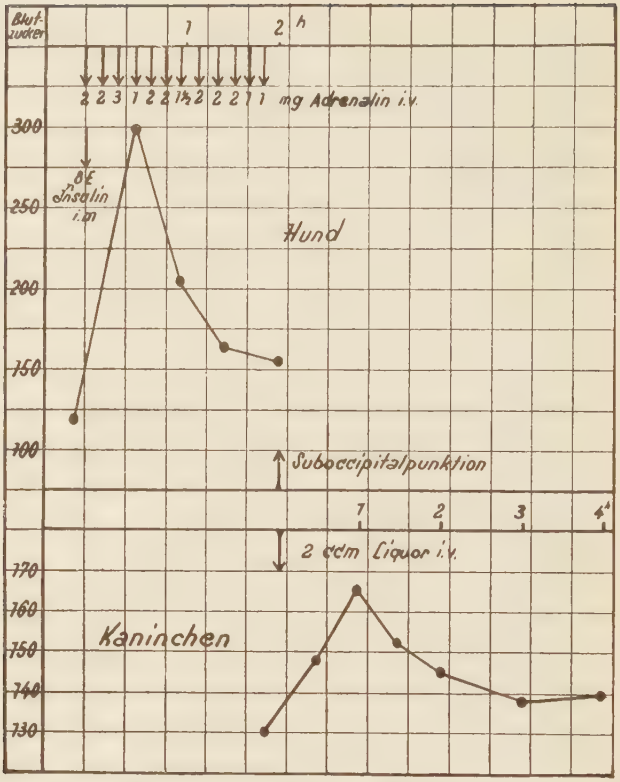

Abb. 7. Blutzuckerreaktion beim Kaninchen nach Injektion von Hundeliquor. Vorbehandlung des Hundes mit Insulin und großen Adrenalindosen.

zeitig Traubenzucker oder Adrenalin, so ist für die Ausschüttung des kontrainsulären Hormons entscheidend, ob eine stärkere Hypoglykämie verhindert wird oder nicht. Setzt sich trotz Zucker oder Adrenalin eine stärkere Insulinhypoglykämie durch, so kommt es zu einer Ausschüttung des kontrainsulären Hormons wie im reinen Insulinversuch. Gelingt es jedoch, eine stärkere Hypoglykämie zu verhindern, so kommt es bei unveränderter Insulindosis nicht zu einer Hormonausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen. Daraus würde aber der Schluß zu ziehen sein, daß der für die Hormonausschüttung maßgebende Reiz nicht in dem künstlich zugeführten Insulin, sondern in dem Ver-

halten des Blutzuckers zu suchen ist. Zahlenmäßig gesehen, liegen die Verhältnisse etwa so, daß die Hormonausschüttung bei einer Hypoglykämie von mindestens 50 mg % einwandfrei nachweisbar wird, während ein vorübergehendes Sinken des Blutzuckers auf nur 70 mg % noch keine nachweisbare Hormonausschüttung bewirkt. Betrachten wir in diesem Zusammenhang nochmals die bereits erwähnten Untersuchungen der amerikanischen Autoren, insbesondere diejenigen Houssay's und seiner Schule, so hatte sich gezeigt, daß es bei Insulinhypoglykämie zu einer reaktiven Adrenalinausschüttung kommt, die durch gleichzeitige Glukosegabe verhindert oder gebremst werden kann. Houssay gibt als maßgebenden Wert einen Blutzucker von 50 mg %. Unsere Ergebnisse laufen in der gleichen Richtung und zeigen, daß für die Ausschüttung des kontrainsulären Vorderlappenhormons die gleichen Gesetze maßgebend sind wie für die reaktive Adrealinausschüttung bei der Insulinhypoglykämie. Der einzige Unterschied besteht darin, daß nach unseren Untersuchungen der Grenzwert für das Eintreten oder Ausbleiben der reaktiven Hormonausschüttung mit etwa 60 mg % etwa 10 mg % höher liegt, als ihn Houssay angibt. Erinnern wir uns aber gleichzeitig an die Tatsache, daß das kontrainsuläre Vorderlappenhormon durch Angriff am Zuckerzentrum die Adrenalinausschüttung steuert, so ergibt sich ein weiterer zwingender Schluß: die reaktive Adrenalinausschüttung, wie sie aus den Untersuchungen der amerikanischen Autoren in klarer Weise hervorgeht, ist keine unmittelbare Reaktion des Nebennierenmarkes auf den sinkenden Blutzucker, sie kommt vielmehr über den Hypophysenvorderlappen zustande. Die Hypoglykämie führt, sofern ausreichend tiefe Werte von unter 60 mg % erreicht werden, zu einer reaktiven Ausschüttung des kontrainsulären Hormons des Hypophysenvorderlappens. Dieses Hormon bewirkt nunmehr über Zuckerzentrum und Sympathicus eine vermehrte Adrenalinausschüttung und damit eine Ausbilanzierung der gestörten Blutzuckerverhältnisse.

Sehr viel schwieriger sind die Ergebnisse der Versuche zu deuten, bei denen trotz Insulin durch die Verwendung sehr großer Zucker- oder Adrenalindosen zu einer beträchtlichen Blutzuckersteigerung kam. Auch in diesen Fällen wurde kontrainsuläres Hormon im Liquor nachgewiesen. Zu den Versuchen ist zunächst zu sagen, daß infolge der sehr hohen Dosierung ganz beträchtliche Hyperglykämien von mindestens 300 mg % erreicht wurden. Man muß unter diesen Umständen annehmen, daß es zu einer

ganz beträchtlichen reaktiven, endogenen Insulinausscheidung kommt. Daß dies der Fall sein muß, zeigt der zuletzt mitgeteilte Adrenalin-Insulinversuch (Abb. 7) deutlich. Ohne eine solche kräftige endogene Insulinausschüttung ist der bei Fortsetzung der Adrenalinzufuhr bereits in der zweiten halben Stunde einsetzende Blutzuckerabfall nicht verständlich. In diesen Versuchen kommt also als neuer Faktor eine endogene Insulinproduktion zweifellos erheblichen Grades hinzu, die möglicherweise auch für unsere Fragestellung bedeutungsvoll werden könnte. Es wäre gut vorstellbar, daß auch eine erhebliche Tätigkeitssteigerung des Pankreas als Reiz für die Gegenregulation in Betracht kommen könnte. Wir möchten vermuten, daß die Erklärung der geschilderten auffallenden Verhältnisse in dieser Richtung zu suchen ist. Es hat jedoch den Anschein, als ob derartige Reaktionen nur bei sehr erheblichen und gewaltsamen Eingriffen in den Kohlehydratstoffwechsel in Betracht kommen, wie sie im Leben nur ausnahmsweise realisiert sein dürften. Eine solche Vorstellung würde gleichzeitig besagen, daß in diesen Fällen das verbindende Glied zwischen dem reaktiv tätigen Pankreas und der Hypophyse der Nervenweg sein müßte. Vom Pankreas wissen wir, daß der Blutzucker die Insulinproduktion im wesentlichen reguliert und daß auch das entnervte Pankreas zu einer reaktiven Insulinproduktion fähig ist. Wir wissen aber weiterhin, daß die Tätigkeit des Pankreas auch auf dem Wege über den Vagus gesteuert und durch Reizung des Vagus angeregt werden kann. So könnte auch die Ausschüttung des kontrainsulären Vorderlappenhormons auf verschiedene Weise zustandekommen. Dabei dürfte jedoch wie beim Insulin dem Blutzucker die entscheidende Bedeutung zukommen. Auf welche Weise und auf welchem Wege eine Hypoglykämie zur Ausschüttung des kontrainsulären Hormons führt, muß noch durch weitere Untersuchungen zu klären versucht werden.

Zusammenfassung.

Zur Klärung der Ausschüttungsbedingungen des kontrainsulären Vorderlappenhormons beim gesunden Organismus wurde versucht, im Liquor des Hundes den Nachweis des Hormons unter verschiedenen Versuchsbedingungen zu führen.

Als biologischer Test diente die Blutzuckerkurve des Kaninchens nach intravenöser Injektion des durch Suboccipitalpunktion

gewonnenen Hundeliquors. Der Nachweis des Hormons gelingt einwandfrei bei künstlicher Insulinhypoglykämie.

Das Hormon ist $^1/_2$ Stunde nach Insulininjektion im Liquor noch nicht nachweisbar, 1 Stunde nach der Insulininjektion gelingt der Nachweis. Die Hormonkonzentration steigt dann weiter an, erreicht in der 3. Stunde nach der Einspritzung ihr Maximum, um dann langsam abzufallen, bis schließlich nach 5 Stunden im Liquor kein Hormon mehr nachweisbar ist.

Wird neben dem Insulin gleichzeitig Traubenzucker oder Adrenalin gegeben, so hängt die Ausschüttung des Hormons von dem Verhalten des Blutzuckers ab. Wird die Insulinhypoglykämie nicht ausreichend ausgeglichen, so erscheint das kontrainsuläre Hormon weiter im Liquor. Wird jedoch durch Zuckerzufuhr eine stärkere Insulinhypoglykämie verhindert, so kommt es nicht zur Ausschüttung des Hormons. Der maßgebende Reiz für die Hormonausschüttung aus der Hypophyse ist demnach nicht das zugeführte Insulin, sondern die Hypoglykämie. Der entscheidende Grenzwert dürfte bei etwa 60 mg % liegen. Es liegen also die Dinge völlig analog den bekannten Verhältnissen einer reaktiven Adrenalinausschüttung bei Insulinhypoglykämie. Diese reaktive Adrenalinausschüttung muß auf dem Wege über den Hypophysenvorderlappen zustande kommen.

Auffallenderweise erscheint das Hormon wieder im Liquor, wenn man durch Zucker oder Adrenalin den Blutzucker auf sehr hohe Werte treibt. Offenbar kommt unter diesen, im natürlichen Geschehen kaum vorkommenden Bedingungen noch eine weitere Möglichkeit des Reizes auf die Hypophyse in Betracht, die in der reaktiven Tätigkeitssteigerung des Pankreas gesehen werden könnte und auf dem Nervenweg vermittelt sein müßte. Unter gewöhnlichen Bedingungen dürfte jedoch dem sinkenden Blutzucker die entscheidende Bedeutung für die Hormonausscheidung aus dem Hypophysenvorderlappen zukommen.

Hiermit möchte ich Herrn Professor Dr. Lucke meinen verbindlichsten Dank aussprechen für die Überlassung des Themas und für die sonstige freundliche Unterstützung, die uns während der Arbeit zuteil geworden ist.

Schrifttum.

1. Lucke: Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde. 46, 94 1934.
2. Lucke und Hahndel: Z. f. exp. Med. 91, 704 1933.
3. Cannon und Mitarbeiter: Am. Journ. of phys. 69, 46 1924.
4. Houssay, Lewis und Molinelli: C. r. Soc. Biol. Paris. 91, 1011, 1924.

Lebenslauf.

Am 13. Januar 1912 wurde ich, Rudolf Werner, als Sohn des Fleischermeisters Hch. Werner und seiner Ehefrau Flora geb. Euler geboren.

Im Jahre 1931 bestand ich mein Abiturientenexamen am Realgymnasium 2 zu Kassel, welche Anstalt ich neun Jahre lang besucht hatte.

Im gleichen Jahre bezog ich die Universität Marburg, um Medizin zu studieren. Nach dem fünften Semester legte ich hier die ärztliche Vorprüfung ab und verblieb dann noch das erste klinische Semester in Marburg.

Es folgten nun die Universitäten Kiel, Frankfurt a. M. und Göttingen.

Die letzten drei Semester meines Studiums verbrachte ich in Göttingen, wo ich dann nach dem Sommersemester 1936 mein ärztliches Staatsexamen bestand.